



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina I

Efeitos da PEEP na pressão intracraniana de doentes com TCE grave e ARDS

Daniel José Rodrigues Roque dos Santos

Julho'2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina I

Efeitos da PEEP na pressão intracraniana de doentes com TCE grave e ARDS

Daniel José Rodrigues Roque dos Santos

Orientado por:

Dr. António Pais de Lacerda

Julho'2017

RESUMO

Os traumatismos crânio-encefálicos (TCE) constituem um problema de saúde pública com elevado impacto económico. Para além da lesão neurológica, os doentes com TCE graves frequentemente desenvolvem complicações médicas, nomeadamente respiratórias. O desenvolvimento da Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (ARDS) é um fator independente de pior prognóstico e mortalidade superior.

Otimizar a oxigenação cerebral através do controlo da ventilação, da Pressão Intracraniana (PIC) e da Pressão de Perfusão Cerebral (PPC) constitui a pedra basilar do tratamento dos doentes com TCE grave. Contudo, a utilização de frequências respiratórias e de volumes correntes elevados para controlo da Pressão Parcial de Dióxido de Carbono no Sangue Arterial (PaCO_2) são fatores de risco independentes para o desenvolvimento de ARDS após TCE grave.

Assim, a ventilação mecânica de doentes com TCE grave que desenvolvem ARDS pode ser particularmente difícil. A Pressão Positiva no Final da Expiração (PEEP) pode ser estabelecida de forma segura para recrutamento alveolar nestes doentes, se for garantida a euvolemia do doente, sendo aplicada com valores inferiores aos da PIC, e se os seus efeitos forem cuidadosamente monitorizados.

No presente trabalho, pretendeu-se investigar a variação da PEEP e da PIC em doentes com TCE grave, mas sem traumatismo torácico, que tenham desenvolvido ARDS. De todos os doentes hospitalizados no Serviço de Medicina Intensiva (SMI) com o diagnóstico de TCE durante 2015, encontrou-se um único doente nestas condições.

No estudo de caso realizado, a monitorização da PIC revelou uma variação entre 9 – 42 mmHg com PPC dependentes da utilização de suporte vasopressor com noradrenalina em doses crescentes até 350 mcg/min. A PEEP utilizada apresentou uma variação entre 8 e 14 cmH₂O.

Concluindo, durante todo o internamento, os valores utilizados de PEEP foram inferiores aos valores medidos da PIC. Todavia, os valores utilizados foram inferiores aqueles reportados por outros autores na literatura.

Palavras-chave: Traumatismo Crânio-Encefálico; Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda; Pressão Positiva no Final da Expiração; Pressão Intracraniana.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

ABSTRACT

Traumatic brain injury (TBI) is a public health problem with high economic impact. In addition to neurological damage, severe TBI patients often develop medical complications, including respiratory complications. The development of acute respiratory distress syndrome (ARDS) is an independent factor with poor prognosis and higher mortality.

Optimizing brain oxygenation via ventilation, intracranial pressure (ICP) and cerebral perfusion pressure (PPC) control is the cornerstone for the treatment of patients with severe TBI. However, the use of high respiratory frequencies and tidal volumes for Partial Pressure of Carbon Dioxide in Arterial Blood (PaCO_2) control are independent risk factors for ARDS development after severe TBI.

Hence, mechanical ventilation in severe TBI patients who develop ARDS may be particularly difficult. The positive end-expiratory pressure (PEEP) may be safely established for alveolar recruitment in these patients, if euvolemic status is warranted, applied at lower values than ICP, and if its effects are carefully monitored.

The current study aimed at determining PEEP and ICP variations in severe TBI patients, without thoracic trauma, who developed ARDS. Of all the patients admitted to Intensive Care Unit (ICU) diagnosed with TBI during 2015, only one patient fulfilled these conditions.

In this case study, ICP varied between 9 - 42 mmHg with PPCs dependent on vasopressor support with noradrenaline at increasing doses up to 350 mcg/min. PEEP used showed a variation between 8 and 14 cmH₂O.

Data suggest that throughout the hospitalization, PEEP values used were lower than measured ICP values. However, these values were lower than those used by other authors in similar studies.

Key-words: Traumatic Brain Injury; Acute Respiratory Distress Syndrome; Positive End-Expiratory Pressure; Intracranial Pressure.

ÍNDICE

1. LISTA DE ACRÓNIMOS	4
2. INTRODUÇÃO.....	5
3. ENQUADRAMENTO TEÓRICO	7
3.1. Estratégia Ventilatória no Traumatismo Crânio-Encefálico	7
3.2. Estratégia Ventilatória na Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda ..	8
3.3. Fisiopatologia da Pressão Expiratória no Final da Expiração	10
3.3.1. Mecanismo mediado pelo Dióxido de Carbono	11
3.3.2. Mecanismo Hemodinâmico	11
3.4. Relação entre a Pressão Positiva no Final da Expiração e a Pressão Intracraniana	14
4. INVESTIGAÇÃO PRÁTICA NO SERVIÇO DE MEDICINA INTENSIVA..	17
4.1. Objetivo	17
4.2. Metodologia	17
4.3. Estudo de Caso.....	18
5. CONCLUSÕES	23
6. AGRADECIMENTOS	25
7. BIBLIOGRAFIA	26

1. LISTA DE ACRÓNIMOS

ARDS – *Acute Respiratory Distress Syndrome* (Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda)

BTF – *Brain Trauma Foundation* (Fundação para o Trauma Cerebral), USA

CHLN – Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE

CO₂ – Dióxido de Carbono

CPAP – *Continue Positive Airway Pressure* (Pressão Positiva Contínua nas Vias Áreas)

DC – Débito Cardíaco

DVE – Derivação Ventricular Externa

FiO₂ – Fração de Oxigénio Inspirado

GCS – *Glasgow Coma Scale* (Escala de Comas de Glasgow)

HSM – Hospital de Santa Maria, CHLN, EPE

NSC – Número Único do Doente no Hospital

O₂ – Oxigénio

PaCO₂ – Pressão Parcial de Dióxido de Carbono no Sangue Arterial

PaO₂ – Pressão Parcial de Oxigénio no Sangue Arterial

PAm – Pressão Arterial Média

PEEP – *Positive End-Expiratory Pressure* (Pressão Positiva no Final da Expiração)

PIC – Pressão Intracraniana

PPC – Pressão de Perfusão Cerebral

PRVC – Pressão Regulada Volume Controlado

RV – Retorno Venoso

RVP – Resistência Vascular Pulmonar

SMI – Serviço de Medicina Intensiva, HSM, CHLN, EPE

TC-CE – Tomografia Computorizada Crânio Encefálica

TCE – Traumatismo Crânio-Encefálico

VD – Ventrículo Direito

VE – Ventrículo Esquerdo

2. INTRODUÇÃO

Os traumatismos crânio-encefálicos (TCE) constituem um problema de saúde pública com elevado impacto económico ¹. A incidência de TCE na Europa é de 262/100000 ² e em Portugal entre 1996-1997 foi de 137/100000 ³.

A Escala de Coma de Glasgow (GCS) avalia três parâmetros (abertura dos olhos, resposta verbal e resposta motora) e calcula-se somando a melhor resposta do doente em cada teste ⁴, variando os resultados entre 3 (pior) e 15. Os TCE podem assim classificar-se em ligeiros (GCS = 15-13), moderados (GCS = 12-9) ou graves (GCS \leq 8). A mortalidade é condicionada pelo grau de gravidade, atingindo cerca de 80% nos doentes com TCE grave ⁵.

Embora a mortalidade e a morbilidade sejam principalmente devidas à lesão neurológica, é importante não esquecer que o TCE grave se encontra frequentemente no contexto de politrauma (com outras lesões acompanhantes) e que as complicações médicas são, portanto, frequentes. Destas, as complicações respiratórias são as mais comuns podendo ocorrer em até 81% dos doentes com TCE grave ^{6,7}. Estas podem desenvolver-se na sequência do trauma torácico concomitante ou podem desenvolver-se na ausência de lesão pulmonar identificável ⁸. A sua forma mais grave, o Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda (ARDS), desenvolve-se em aproximadamente 20-30% dos doentes com TCE grave isolado ^{7,9,10}. Em 10% dos doentes, o ARDS é moderado ou grave ¹¹. O seu desenvolvimento é um fator independente de pior prognóstico e está associado a uma mortalidade três vezes superior ⁹.

Ainda que a diminuição do nível de consciência (GCS \leq 8) seja a indicação para iniciar ventilação mecânica em até 20% dos doentes ¹², frequentemente os doentes também desenvolvem complicações médicas, nomeadamente respiratórias. Assim, cerca de 95% dos doentes com TCE grave são intubados oro-traquealmente e ventilados mecanicamente ¹³. A ventilação mecânica é, portanto, uma componente essencial do suporte de órgão nos doentes com TCE grave ¹⁴.

A ventilação mecânica nos doentes com TCE apresenta inúmeros desafios. As recomendações atuais para os objetivos da ventilação mecânica de doentes com TCE incluem manter uma Pressão Parcial de Dióxido de Carbono no Sangue Arterial (PaCO₂) entre 35 e 45 mmHg ¹⁵, melhorar a oxigenação utilizando uma Pressão Positiva no Final da Expiração (PEEP) baixa e utilizar a hiperventilação apenas como medida temporária para tratar uma situação de hipertensão intracraniana ¹⁴.

A utilização da PEEP nos doentes ventilados com TCE tem sido controversa. Por um lado, a PEEP poderia melhorar a oxigenação e, deste modo, a entrega de oxigénio ao cérebro ¹⁶. Por outro lado, ela poderia também aumentar a pressão intratorácica média e, portanto, condicionar um aumento da pressão intracraniana pela redução do retorno venoso através da veia cava superior ¹⁷. Os estudos clínicos existentes sobre a utilização da PEEP em doentes com TCE são escassos e, por vezes, apresentam resultados paradoxais ¹⁸.

Pretende-se assim com esta dissertação efetuar uma revisão da literatura existente no que concerne aos efeitos e à variação da PEEP e da Pressão Intracraniana (PIC) em doentes com TCE grave, mas sem traumatismo torácico, que tenham desenvolvido ARDS. Pretende-se também avaliar a casuística de doentes internados no Serviço de Medicina Intensiva do Hospital de Santa Maria - Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN, EPE), com TCE grave, mas sem traumatismo torácico, submetidos a ventilação mecânica invasiva e sob monitorização da pressão intracraniana que tenham desenvolvido ARDS.

3. ENQUADRAMENTO TEÓRICO

3.1. Estratégia Ventilatória no Traumatismo Crânio-Encefálico

Frequentemente, os doentes com TCE grave necessitam de ser intubados e ventilados mecanicamente. Ainda que a diminuição do nível de consciência ($GCS \leq 8$) seja a indicação para iniciar ventilação mecânica em até 20% dos doentes¹², muitas vezes os doentes também desenvolvem complicações médicas nomeadamente respiratórias. Estas também podem justificar a necessidade de ventilação mecânica, particularmente o desenvolvimento de ARDS.

Os principais objetivos da ventilação mecânica no doente com TCE grave são assegurar a proteção da via aérea, otimizar a oxigenação e evitar a hipercapnia.

De forma a otimizar a oxigenação, pode ser necessária a utilização de níveis altos da fração de oxigénio inspirado (FiO_2) associados a níveis baixos de PEEP. No entanto, quando a saturação periférica de oxigénio (O_2) é adequada, a utilização de níveis altos de FiO_2 parece desnecessária e pode até ser prejudicial¹⁹. A utilização da PEEP na ventilação mecânica de doentes com TCE tem sido controversa e será abordada adiante. As orientações da Fundação para o Trauma Cerebral (BTF) recomendam que a oxigenação seja monitorizada e a hipoxémia (Pressão Parcial de Oxigénio no Sangue Arterial (PaO_2) < 60 mmHg ou saturação periférica de oxigénio (O_2) $< 90\%$) evitada²⁰.

Tradicionalmente, a ventilação mecânica de doentes com TCE envolvia a utilização de volumes correntes e frequências respiratórias elevados de modo a induzir hipocapnia²¹. Contudo, constatou-se que o uso de volumes correntes altos em doentes com TCE está associado ao desenvolvimento de ARDS²². Atualmente, a utilização da hiperventilação para tratar a hipercapnia e a hipertensão intracraniana, deve ser criteriosa, apenas usada como medida temporária e por curtos períodos de tempo²³. Com esta atitude, pretende-se modular a reatividade vascular cerebral interferindo com os fenómenos de vasodilatação dependentes da $PaCO_2$ ²⁴. Assim, a $PaCO_2$ deve ser mantida no limite inferior do normal (entre 35 e 45 mmHg)^{15,17}.

Outra estratégia, para controlo da hipercapnia e da hipertensão intracraniana, é a ventilação de alta frequência. Esta é uma modalidade ventilatória específica que combina frequências respiratórias altas (normalmente > 150 cpm) com volumes correntes baixos (normalmente 1 – 5 mL/kg). Esta modalidade associa-se a uma pressão média da via aérea elevada²³. No entanto, a utilização da ventilação oscilatória de alta frequência em doentes com ARDS tem sido considerada segura e efetiva. Constata-se uma melhoria da

oxigenação e uma diminuição da lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica ¹². Esta modalidade ventilatória, nos doentes com TCE, associa-se a uma diminuição ligeira a moderada da PIC e a um aumento da oxigenação ²⁵.

Dada a dificuldade de otimizar a ventilação de doentes com TCE, o emergir de novas estratégias de monitorização da oxigenação cerebral, tais como a saturação venosa jugular de O₂ e a pressão tecidual parcial de oxigénio cerebral, reveste-se de extrema importância. Ao monitorizem a entrega do O₂ ao nível cerebral, estas estratégias permitem tolerar uma PaCO₂ superior ao que é tradicional, possibilitando assim uma estratégia ventilatória menos agressiva.

Quando existe a necessidade de escolher uma estratégia ventilatória para o doente com TCE devem ser ponderadas as questões relativas à otimização da oxigenação cerebral, controlo da PaCO₂ e da PIC. Por outro lado, são também importantes as questões relativas à minimização do impacto da ventilação mecânica na fisiologia respiratória e à prevenção de complicações respiratórias tais como o ARDS e a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica.

3.2. Estratégia Ventilatória na Síndrome da Dificuldade Respiratória

Aguda

De acordo com a definição de Berlim ²⁶, o ARDS apresenta-se com instalação aguda (< 7 dias), opacidades pulmonares bilaterais na radiografia de tórax ou na tomografia computadorizada (não totalmente explicadas por derrame pleural, atelectasias ou nódulos), insuficiência respiratória não totalmente explicada por insuficiência cardíaca ou hipervolemia e hipoxémia.

A razão PaO₂/FiO₂ é o principal parâmetro utilizado nos doentes com ARDS para avaliar o grau de hipoxémia ¹⁶, classificando-o em ligeiro, moderado ou grave ²⁶.

ARDS Ligeiro	200 mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mmHg com PEEP ou CPAP ≥ 5 cm H ₂ O
ARDS Moderado	100 mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mmHg com PEEP ≥ 5 cm H ₂ O
ARDS Grave	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 mmHg com PEEP ≥ 5 cm H ₂ O

Tabela 1 - Gravidade da Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (ARDS) segundo a Definição de Berlim ²⁶

Este desenvolve-se em aproximadamente 20-30% dos doentes com TCE grave isolado ^{7,9,10}. Em 10% dos doentes, o ARDS é moderado ou grave.

O desenvolvimento de ARDS associa-se a um aumento da mortalidade e da morbidade nos doentes com TCE grave ²⁷. A sua ocorrência, nestes doentes, está associada a uma mortalidade três vezes superior ⁹.

Atendendo a que sua etiologia frequentemente está associada ao contexto de politrauma, estes doentes apresentam também outras lesões traumáticas para além do TCE, tais como contusões pulmonares. Nesta situação, é plausível que o ARDS esteja diretamente relacionado com o trauma torácico ⁸.

Por outro lado, verificou-se também que o desenvolvimento de ARDS em doentes com TCE pode ocorrer mesmo na ausência de uma lesão pulmonar identificável e até com uma radiografia torácica normal na admissão ⁸.

Admitem-se como fatores de risco para o desenvolvimento de ARDS, a gravidade da lesão cerebral (nomeadamente a existência de uma tomografia computadorizada de crânio inicial com alterações e um GCS ≤ 8) ^{7,9,11}, o desenvolvimento de pneumonia concomitante ^{28,29}, a utilização de uma frequência respiratória e volume corrente elevados ²² e a existência de uma razão PaO₂/FiO₂ diminuída ²². Mais recentemente, também o sexo masculino e a administração precoce de cristaloides e de plaquetas após TCE grave foram associados a um maior risco de desenvolver ARDS ¹⁰.

Na ausência de lesão pulmonar identificável, têm surgido várias teorias que procuram explicar parte das interações cérebro-pulmão existentes, nomeadamente no que concerne ao desenvolvimento de ARDS após um TCE.

O desenvolvimento de edema pulmonar neurogénico foi inicialmente explicado pela teoria “*blast injury*” que propõe que um aumento agudo da PIC é responsável por uma tempestade simpática. Esta conduziria a um aumento transitório da pressão intravascular levando a lesão endotelial. Como resultado desta lesão endotelial, verificar-se-ia um extravasamento do plasma para o espaço intersticial e alveolar. O edema pulmonar neurogénico resultaria assim da conjugação de uma pressão hidrostática vascular pulmonar e de uma permeabilidade capilar pulmonar aumentadas ³⁰.

Contudo, esta teoria tem sido posta em causa, uma vez que se verificou a existência de uma reação inflamatória com libertação de mediadores inflamatórios pelo cérebro após uma lesão cerebral ³¹⁻³³.

Como resultado, foi desenvolvido o modelo “*double hit*” no qual os doentes que sofrem qualquer lesão cerebral grave experimentam uma primeira agressão com uma

descarga adrenérgica e com produção sistémica de mediadores inflamatórios, tornando o pulmão mais suscetível a lesões posteriores ³⁴. Existe depois uma segunda agressão associada a fatores precipitantes como infeções, transfusões ou até a própria ventilação mecânica ^{8,27}.

As principais estratégias de ventilação mecânica utilizadas nos doentes com ARDS, nomeadamente volumes correntes baixos, níveis elevados de PEEP ³⁵, ventilação em decúbito ventral e manobras de recrutamento alveolar podem estar limitadas nos doentes com TCE. Nestes doentes, a hipercapnia permissiva ^{16, 27} associada a estas estratégias, pode condicionar um aumento da PIC e um agravamento do estado neurológico.

Todavia, ainda recentemente se verificou que a utilização de níveis elevados de PEEP em comparação com níveis baixos de PEEP quando adicionados a uma estratégia de ventilação protetora em doentes hipoxémicos após cirurgia cardíaca resultou numa diminuição significativa do número de complicações pulmonares graves e num internamento em unidade de cuidados intensivos de menor duração ³⁶. Assim, é particularmente importante determinar que pacientes com TCE grave poderão beneficiar de uma ventilação com níveis elevados de PEEP.

Se a ventilação mecânica de um doente com ARDS pode ser difícil, a ventilação de um doente com TCE grave que desenvolve ARDS é certamente desafiante.

Torna-se evidente que o subgrupo de doentes com TCE grave que desenvolve ARDS é um subgrupo especial de doentes, nos quais a titulação da PEEP necessária é particularmente difícil e onde os seus efeitos, nomeadamente na PIC, devem ser olhados com especial atenção.

3.3. Fisiopatologia da Pressão Expiratória no Final da Expiração

A PEEP consiste numa pressão positiva que permanece no final da expiração para manter a pressão alveolar superior à pressão atmosférica.

A utilização de diferentes níveis de PEEP em doentes com TCE pode revelar-se particularmente importante com vista a melhorar a oxigenação cerebral. Porém, os seus efeitos na PIC e na PPC são complexos.

A PEEP pode afetar a circulação cerebral principalmente por dois mecanismos: pelo seu efeito a nível do dióxido de carbono (CO₂) ou pelo seu efeito hemodinâmico.

3.3.1. Mecanismo mediado pelo Dióxido de Carbono

O mecanismo mediado pelo CO_2 afeta a circulação cerebral através da vasodilatação das artérias cerebrais, responsável por um aumento do volume sanguíneo a nível cerebral ²⁴. Este mecanismo é dependente da PaCO_2 . Sob condições normais, a PaCO_2 é assim o principal determinante da circulação cerebral.

A PEEP pode afetar a circulação cerebral pelo seu efeito a nível do CO_2 uma vez que se ocorrer hiperinsuflação alveolar, por meio do aumento do espaço morto, pode verificar-se um aumento da PaCO_2 ²⁴.

Assim, valores elevados de PaCO_2 – hipercapnia – conduzem a vasodilatação das artérias cerebrais com consequente hipertensão intracraniana ¹⁵. Pelo contrário, valores reduzidos de PaCO_2 – hipocapnia – resultam numa diminuição da circulação cerebral por vasoconstrição das artérias cerebrais, o que pode levar a isquemia cerebral. A manutenção da PaCO_2 (entre 35 e 45 mmHg) é assim muito importante para o controlo da PIC e da PPC.

3.3.2. Mecanismo Hemodinâmico

Os efeitos hemodinâmicos da PEEP podem ser compreendidos segundo as alterações que esta causa no débito cardíaco. Como a frequência cardíaca não se altera com a utilização da PEEP, todas as potenciais alterações no débito cardíaco são consequência de alterações no volume sistólico do ventrículo esquerdo.

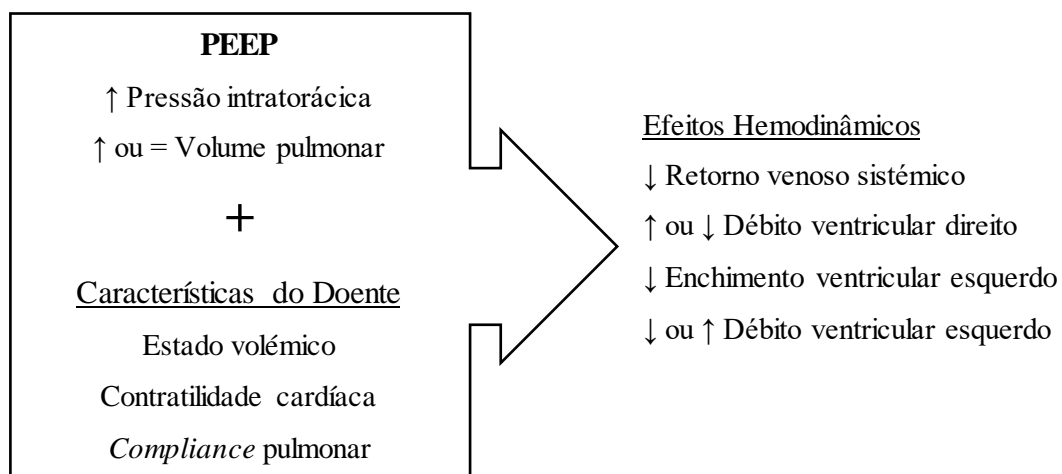


Figura 1 - Representação esquemática das potenciais interações cardiopulmonares após aplicação de uma pressão positiva no final da expiração (PEEP) com repercussão na pressão intratorácica e no volume pulmonar. PEEP, pressão positiva no final da expiração. (adaptado de Lucke, T. e Pelosi, P.)

Deste modo, os efeitos da variação da PEEP podem ser sistematizados de acordo com os quatro principais componentes do sistema circulatório afetados pela ventilação mecânica: 1) retorno venoso sistêmico, 2) débito ventricular direito, 3) enchimento ventricular esquerdo e 4) débito ventricular esquerdo ^{37,38}. Este último é modulado pela: 1) pré-carga ventricular esquerda, 2) contractilidade ventricular esquerda e 3) pós-carga ventricular esquerda.

O retorno venoso sistêmico é determinado pelo gradiente de pressão entre a pressão média de enchimento sistêmico e a pressão auricular direita. São também determinantes a compliance e a resistência ao retorno venoso entre os vasos periféricos e a aurícula direita. O aumento da pressão auricular direita devido a uma pressão intratorácica elevada causada pela PEEP, conduziria a um menor gradiente de pressão e a uma diminuição do retorno venoso. No entanto, a PEEP também é responsável por um aumento da pressão média de enchimento sistêmico, preservando assim o gradiente de pressão responsável pelo retorno venoso sistêmico ^{39,40}.

Ainda assim, o retorno venoso e o débito cardíaco podem diminuir mesmo sem uma alteração do gradiente de pressão devido a um aumento da resistência ao retorno venoso entre os vasos periféricos e a aurícula direita. Verifica-se então que, num doente com compliance pulmonar normal, só até 25% da PEEP aplicada é transmitida ao sistema venoso ⁴¹.

Para além da PEEP reduzir a pré-carga ventricular direita por dificultar o retorno venoso, a PEEP influencia também a pós-carga ventricular direita. As alterações na resistência vascular pulmonar podem ser de duas formas dependendo do efeito da PEEP a nível alveolar.

Quando a PEEP recruta alvéolos colapsados, aumenta o O_2 a nível alveolar, reduz a vasoconstrição pulmonar hipóxica e acaba por diminuir a resistência vascular pulmonar. Nesta situação, verifica-se uma redução da pós-carga ventricular direita e uma melhoria na função ventricular direita.

Quando a PEEP leva a uma hiperinsuflação alveolar, conduz a um aumento do volume pulmonar e a uma compressão dos vasos intra-alveolares, originando um aumento da resistência vascular pulmonar. Neste caso, verifica-se um aumento da pós-carga ventricular direita e um agravamento da função ventricular direita ^{37,39}.

Sempre que a PEEP leva a uma resistência pulmonar elevada, precipita um aumento da pressão no ventrículo direito (VD) e faz com que o septo interventricular faça procedência para o ventrículo esquerdo (VE) durante a diástole (a pressão telediastólica

do VE acaba por ser menor do que a pressão telediastólica do VD). O enchimento ventricular esquerdo é, assim, afetado por um deslocamento esquerdo do septo interventricular ^{37,42}.

Os efeitos da PEEP na contractilidade e pós-carga ventricular esquerda são controversos e difíceis de estudar devido à dificuldade em medir a pressão de enchimento ventricular esquerdo e o volume ventricular esquerdo.

Apesar disso, sabe-se que a PEEP aumenta a pressão à volta das estruturas que se encontram no tórax, e em menor quantidade na cavidade abdominal, em relação à pressão atmosférica ⁴³. Atendendo a que a restante circulação sistémica ocorre normalmente à pressão atmosférica, isto resulta num diferencial de pressão, ficando a restante circulação sistémica com uma pressão menor que o ventrículo esquerdo e a aorta torácica ⁴³. Desta forma, o aumento da pressão intratorácica com uma pressão arterial constante diminui a força necessária para a contração ventricular. De qualquer forma, quaisquer que sejam os mecanismos pelos quais a PEEP possa diminuir a pós-carga ventricular esquerda, em condições normais, essa diminuição não se traduz num aumento do débito cardíaco, uma vez que os seus efeitos adversos no enchimento ventricular esquerdo são predominantes ^{37,44}.

PEEP	<u>Condições cardiovasculares pré-existentes</u>	
	- Função VE normal e hipovolémia	↓ RV e ↓ DC
	- Falência VD aguda	↑ RVP e ↑ Pós-carga VD
	- Falência VE aguda e hipervolémia	↓ Pós-carga VE e ↑ DC

Figura 2 - Impacto da pressão positiva no final da expiração (PEEP) a nível hemodinâmico consoante as condições cardiovascular pré-existentes. PEEP, pressão positiva final da inspiração. DC, débito cardíaco. VD, ventrículo direito. VE, ventrículo esquerdo. RV, retorno venoso. RVP, resistência vascular pulmonar. (adaptado de Vargas, M. et al.)

Os efeitos da PEEP no débito cardíaco não são lineares. Estes dependem sobretudo da função ventricular esquerda mas também do estado volémico dos doentes. Em doentes com uma função ventricular normal e hipovolémia, a PEEP dificulta o retorno venoso e diminui o débito cardíaco. Em doentes com falência ventricular direita aguda, a PEEP aumenta a resistência vascular pulmonar e a pós-carga ventricular direita. Em doentes com falência ventricular esquerda aguda e hipervolémia, o aumento da pressão

intratorácia causado pela PEEP diminui a pós-carga ventricular esquerda e aumenta o débito cardíaco ³⁹.

Uma diminuição do débito cardíaco pode levar a uma diminuição da PIC, uma vez que existe uma diminuição do espaço ocupado pelo volume sanguíneo dentro do espaço intracraniano. No entanto, a diminuição do débito cardíaco pode também levar a uma diminuição do fluxo cerebral e da oxigenação cerebral, os quais através de uma vasodilatação mediada pelo CO₂ podem levar a um aumento da PIC ²³.

Globalmente, o mecanismo hemodinâmico pode ocorrer pela componente arterial através da redução da pressão arterial média devido a uma redução do retorno venoso sistémico. Porém, pode também ocorrer pelo componente venoso através da redução da drenagem venosa cerebral devido à transmissão de uma pressão intratorácica elevada às veias cerebrais.

3.4. Relação entre a Pressão Positiva no Final da Expiração e a Pressão Intracraniana

A utilização da PEEP em doentes ventilados com TCE tem sido controversa. A PEEP pode contribuir para melhorar a oxigenação e, deste modo, a entrega de oxigénio ao cérebro ¹⁶. Todavia, ela pode também aumentar a pressão intratorácica e, portanto, condicionar um aumento da pressão intracraniana principalmente através de uma redução do retorno venoso sistémico ¹⁴.

Os estudos clínicos existentes sobre os efeitos da PEEP na PIC de doentes com TCE são escassos e, por vezes, apresentam resultados paradoxais ¹⁸.

Muitos dos primeiros estudos clínicos que procuraram explicar os efeitos da PEEP na PIC e na PPC apresentaram falhas graves. Por exemplo, com Apuzzo *et al.* ⁴⁵ que não mediram a pressão de perfusão cerebral basal, não podendo assim as alterações na pressão de perfusão cerebral serem independentemente explicadas pela adição da PEEP ou com Shapiro *et al.* ⁴⁶ que não registaram a posição da cabeceira do doente durante o estudo.

Mais tarde, Cooper *et al.* ⁴⁷ mostraram que a aplicação de uma PEEP média de 10 cm H₂O (entre 5 – 15 cm H₂O) a uma PEEP basal de 0 – 6 cm H₂O em 33 doentes com TCE grave aumentava significativamente a PIC em 1,3 mmHg. No entanto, este aumento da PIC não se revelou clinicamente significativo.

Depois, com McGuire *et al.* ⁴⁸ foi estabelecida uma nova premissa para uma utilização segura da PEEP em doentes com TCE. Estes concluíram que se a PEEP

aplicada fosse menor que a PIC do doente em causa, então o aumento associado da pressão intratorácica não resultaria nem num aumento da PIC nem numa diminuição da PPC.

Videtta *et al.* ⁴⁹ confirmaram que em doentes neurológicos e neurocirúrgicos, o aumento da PEEP de 5 para 15 cm H₂O aumentava a pressão intracraniana de forma significativa em cerca de 3 mmHg, ainda que sem alterações significativas na pressão de perfusão cerebral. Tal como Cooper *et al.* e McGuire *et al.*, os resultados atingiram significância estatística quando os níveis de PEEP foram de 10 e 15 cm H₂O. Ainda assim, os autores afirmam que não se pode inferir que esta conclusão fosse clinicamente importante.

De um modo paradoxal e contraditório, o grupo de Huynh *et al.* ¹⁸ verificou que aumentar a PEEP até 15 cm H₂O, em aumentos de 5 cm H₂O (PEEP de 0 para 5, de 6 para 10 e de 11 para 15), correlacionava-se com uma redução da PIC (de 14,7 mmHg até 13,1 mmHg) e com um aumento da PPC. Assim, em doentes com TCE grave e disfunção pulmonar concomitante, a estratégia de aumentar a PEEP com vista a melhorar a oxigenação não estaria associada a um aumento da hipertensão intracraniana. Contudo, não explicam como fisiologicamente seria possível esta observação.

Os efeitos da PEEP também foram investigados por Caricato *et al.* ⁵⁰ em doentes com TCE grave e com compliance pulmonar normal ou reduzida. O aumento da PEEP reduziu a PPC e a pressão arterial média apenas no grupo de doentes com compliance pulmonar normal e não teve efeitos hemodinâmicos sistémicos ou cerebrais no grupo de doentes com compliance pulmonar reduzida. Concluíram então que a compliance pulmonar pode ajudar a prever os efeitos da PEEP na PPC.

Em doentes com lesão cerebral grave e ARDS, Mascia *et al.* ²⁴ investigaram as interações cérebro-pulmonares durante a aplicação de níveis baixos de PEEP. Para isso, foi garantido que o valor da PIC de cada doente seria superior ao valor da PEEP aplicada. Os efeitos da PEEP na PIC e na PPC foram dependentes da PEEP provocar recrutamento alveolar ou hiperinsuflação alveolar.

Se a PEEP induzisse recrutamento alveolar, o efeito predominante seria uma melhoria da oxigenação por diminuição do shunt pulmonar, com aumento da PaO₂, sem uma alteração significativa da PaCO₂, da PIC e da PPC. Se a PEEP induzisse hiperinsuflação alveolar, o aumento da elastância pulmonar levaria a um aumento da PaCO₂ por meio do aumento do espaço morto, com consequente aumento da PIC ²⁴.

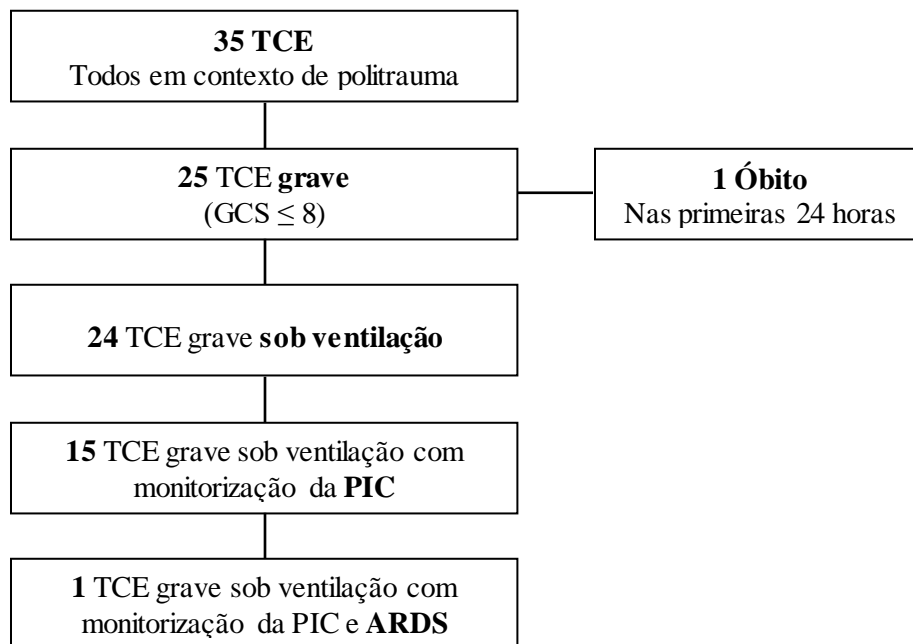
Portanto, em doentes com uma PIC superior à PEEP aplicada, os efeitos da PEEP na hemodinâmica cerebral dependem principalmente do recrutamento ou da hiperinsuflação alveolar e das respetivas variações na PaCO_2 .

4. INVESTIGAÇÃO PRÁTICA NO SERVIÇO DE MEDICINA INTENSIVA

4.1. Objetivo

Com o presente estudo de caso, pretende-se investigar a relação e variação da PEEP e da PIC de um doente que, num contexto de politraumatismo com TCE grave mas sem traumatismo torácico, desenvolveu ARDS, ficando hospitalizado no Serviço de Medicina Intensiva do Hospital de Santa Maria - CHLN.

4.2. Metodologia



Inicialmente, foram selecionados todos os doentes hospitalizados no Serviço de Medicina Intensiva do Hospital de Santa Maria - CHLN, com o diagnóstico de TCE durante o ano de 2015 (1.01.2015 – 31.12.2015). A amostra de doentes foi obtida através da consulta de uma base de dados pré-existente da casuística do Serviço, a qual incluía um registo do número único do doente no hospital (NSC-CHLN) de todos os doentes internados no referido serviço durante esse período.

Após identificação dos doentes da amostra através do NSC, procedeu-se à revisão retrospectiva dos registos clínicos informatizados do serviço e dos dados contidos no programa Critical Care®.

Durante o referido período, ocorreram 35 internamentos com o diagnóstico de TCE. Destes, 25 foram TCE graves, 1 foi TCE moderado e 9 foram TCE ligeiros. Todos os internamentos com o diagnóstico de TCE ocorreram em contexto de politrauma.

Devido ao seu TCE grave, 24 doentes foram entubados e ventilados mecanicamente. Dos doentes sob ventilação mecânica, 15 tiveram necessidade de monitorização da pressão intracraniana. Destes, apenas 1 doente desenvolveu ARDS. Salienta-se que este doente não teve trauma torácico associado, tornando-se assim o objeto de estudo.

Em relação a este doente, foram colhidos dados demográficos, clínicos e laboratoriais a partir dos registos do sistema Critical Care Pixis, registando-se: sexo, idade, diversas medições simultâneas de valores de PaO_2 , PaCO_2 , FiO_2 , PEEP, PAm e PIC, e ainda os fármacos administrados.

4.3. Estudo de Caso

Doente do sexo masculino, com 41 anos, vítima de acidente de viação de veículo de duas rodas do qual resultou TCE grave, traumatismo abdominal e trauma do membro superior esquerdo. Encontrado com GCS de 6 no local, pelo que foi entubado e ventilado. Transportado ao Hospital das Caldas da Rainha, onde realizou Tomografia Computorizada – Crânio Encefálica (TC-CE) que revelou volumoso hematoma intra-axial profundo esquerdo, com efeito de massa, sem significativo desvio da estrutura da linha média. Foi transferido para o HSM para observação pela especialidade de Neurocirurgia.



Figura 3 - Tomografia Computorizada Crânio-Encefálica realizada na admissão no Hospital de Santa Maria, a qual revela um volumoso hematoma núcleo-basalesquerdo com ruptura para o sistema ventricular.

À admissão no HSM, apresentava anisocória e GCS de 3. O doente realizou Angiotomografia Computorizada (Figura 3) na qual se confirmou volumoso hematoma núcleo-basal esquerdo com ruptura para o sistema ventricular mas com efeito de massa e

desvio da linha média. Este exame não identificou sinais de malformações vasculares nem aneurismas cerebrais.

O doente foi então observado pela especialidade de Neurocirurgia que considerou dever ser colocada derivação ventricular externa (DVE) e cateter de monitorização da PIC. Foi também avaliado pela especialidade de Ortopedia por fratura descoaptada médio-diafisária do úmero esquerdo, tendo sido instituída antibioterapia com amoxicilina e ácido clavulânico.

Realizou igualmente TC abdómino-pélvica que revelou hematoma peri-renal direito em relação com laceração do parênquima na face posterior do seu terço inferior, condensação com atelectasia dos lobos inferiores de ambos os pulmões, derrame pleural bilateral mínimo, sem pneumotórax. Foi avaliado pela especialidade de Urologia que não excluiu lesão do pedículo renal.

Após colocação de DVE e de cateter de monitorização da PIC, verificou-se uma descida tensional com pressões arteriais médias de aproximadamente 60 mmHg com uma PIC de 14 mmHg. Foi então transferido para o Serviço de Medicina Intensiva (SMI) do Hospital Santa Maria (HSM) a 2 de Abril de 2015.

Variação da PEEP e da PIC com o tempo

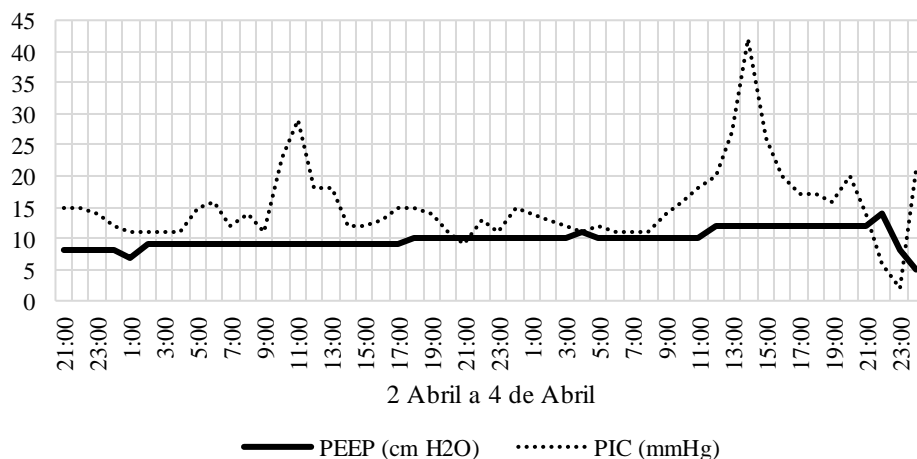


Figura 4 – Variação dos valores de PEEP (cm H₂O) e da PIC (mmHg) desde as 21H de 2 de Abril até às 23H de 4 de Abril.

No SMI, permaneceu sob ventilação mecânica em PRVC (Pressão Regulada Volume Controlado) com volume corrente de 500 mL, frequência respiratória de 16 cpm, PEEP de 8 cmH₂O e FiO₂ de 0,65 com saturações periféricas de O₂ > 96%. Manteve-se sedoanalgesiado com propofol a 80 mg/dL e remifentanilo a 6,35 mcg/kg/h. Foi necessário suporte vasopressor com noradrenalina em doses máximas de 13 mcg/min no

sentido de se manter PPC > 60 mmHg, mantendo registros de PIC entre 11 e 15 mmHg (Figura 4).

No dia seguinte, ainda sob ventilação mecânica em PRVC com os mesmos parâmetros ventilatórios verificou-se uma baixa progressiva das saturações periféricas de O₂ para 93-91%. O doente apresentava abundantes secreções brônquicas purulentas, nas quais foi isolada *Escherichia coli* sensível a amoxicilina e ácido clavulânico. Ajustaram-se os parâmetros ventilatórios, permanecendo ventilado em PRVC mas com frequência respiratória de 18 cpm, PEEP de 10 cmH₂O e FiO₂ de 0,70 com melhoria discreta da oxigenação com oximetrias periféricas de 93-96%. Verificou-se ainda aumento dos valores de PIC para entre 22 e 30 mmHg (Figura 4), pelo que o doente foi proposto para repetição da TC-CE.

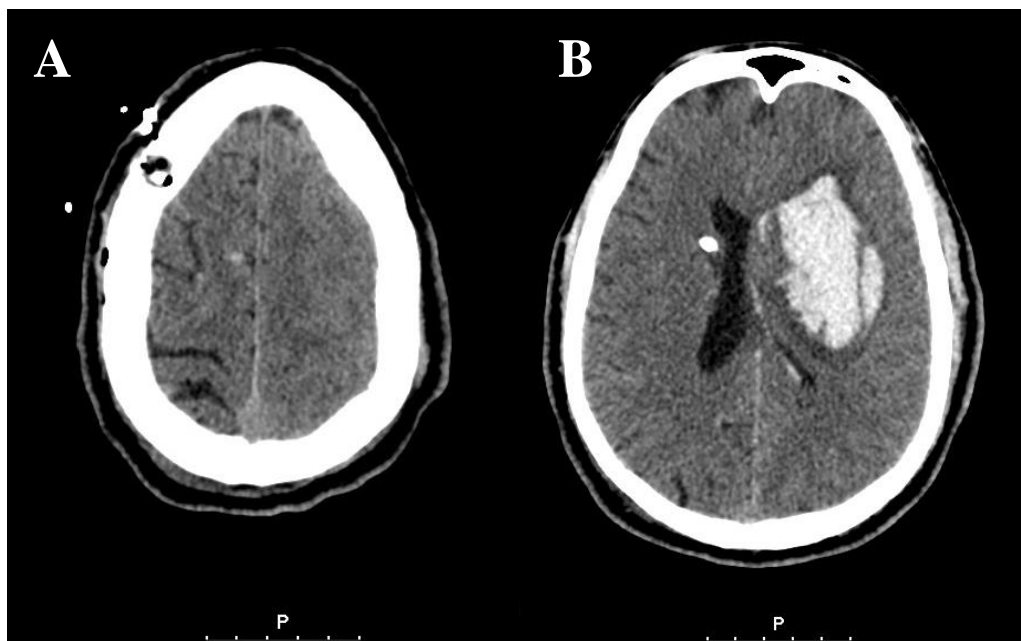


Figura 5 – Tomografia Computorizada Crânio-Encefálica de reavaliação onde se observa em (A) buraco de trépano frontal direito com cateter de derivação ventricular e em (B) hematoma núcleo-capsular esquerdo.

Nesta TC-CE de reavaliação (Figura 5), observou-se buraco de trépano frontal direito pós cirúrgico (Figura 5A) e cateter de derivação ventricular com trajeto frontal. Mantiveram-se as dimensões e a densidade do hematoma núcleo-capsular esquerdo (Figura 5B), com discreta acentuação do edema peri-lesional, mais evidente na vertente inferior do mesmo. Discreto aumento do efeito de massa traduzido por apagamento sulcal loco-regional, moldagem do sistema ventricular e discreto aumento do desvio das estruturas medianas para a direita (8,5mm). As dimensões, densidade e efeito de massa das lesões hemáticas em topografia capsular direita e na alta convexidade frontal

paramediana homolateral foram sobreponíveis às do exame anterior. Também as colecções hemáticas sub-aracnoideias, intra-ventriculares e sulcais se mantiveram sobreponíveis.

Por manter registos de PIC com valores entre 20 e 30 mmHg, foram incrementadas as medidas de neuroprotecção aumentando-se a perfusão de propofol para 360 mg/dL, continuando com remifentanilo a 6,35 mcg/kg/h, e iniciou curarização com cisatracurium a 7 mg/kg/h. Com estas medidas obteve-se resposta com redução dos valores de PIC para entre 11 e 13 mmHg. O suporte vasopressor com noradrenalina foi ajustado para doses máximas de 20 mcg/min com PPC > 70 mmHg, admitindo-se vasoplegia da sedação.

Ao final do dia, manteve-se curarizado, ajustando-se a sedoanalgesia para propofol a 180 mg/dL e remifentanilo a 13 mcg/kg/h, permanecendo os valores de PIC entre 8 e 12. Por necessidade de manter PPC adequadas, foi incrementado o suporte, foi incrementado o suporte vasopressor com noradrenalina para doses de 70 mcg/min.

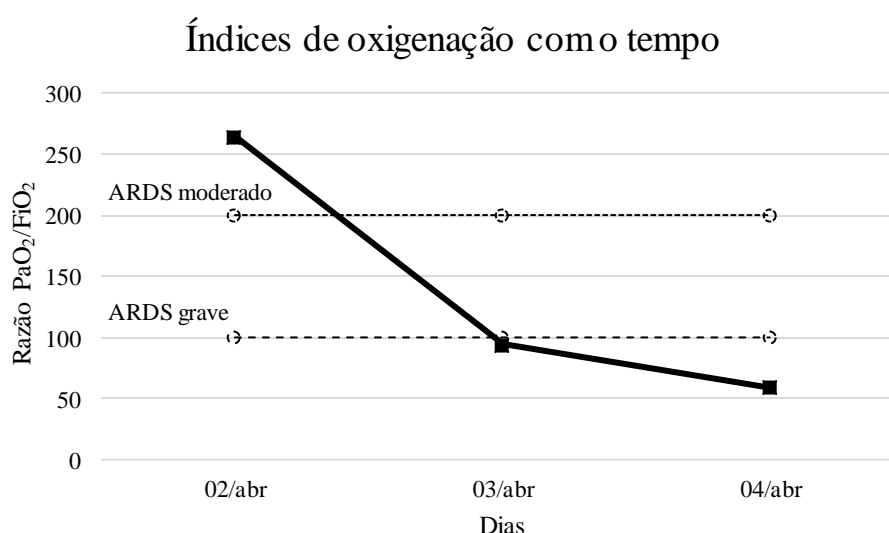


Figura 6 – Índices de oxigenação (razão PaO_2/FiO_2) com o tempo.

Ao terceiro dia de internamento, verificou-se agravamento da hipoxémia com hipercapnia, já com critérios de ARDS grave (Figura 6 e 7) tendo sido reajustados os parâmetros ventilatórios até volume corrente de 480 mL, frequência respiratória de 30 cpm, PEEP de 12 cmH₂O e FiO₂ de 1 com saturações periféricas de O₂ > 94%. Simultaneamente, ocorreu hipertensão intracraniana refratária com registos de PIC superiores a 25 mmHg com máxima de 42 mmHg. Foi realizada terapêutica osmótica com manitol, aumentado propofol para 360 mg/dL e, de seguida, feita impregnação com tiopental para indução de coma barbitúrico com descida dos valores de PIC para entre 18

e 20 mmHg. Por PPC < 60 mmHg, foi necessário suporte vasopressor com noradrenalina em doses crescentes até 150 mcg/min, dada a perda da auto-regulação cerebral.

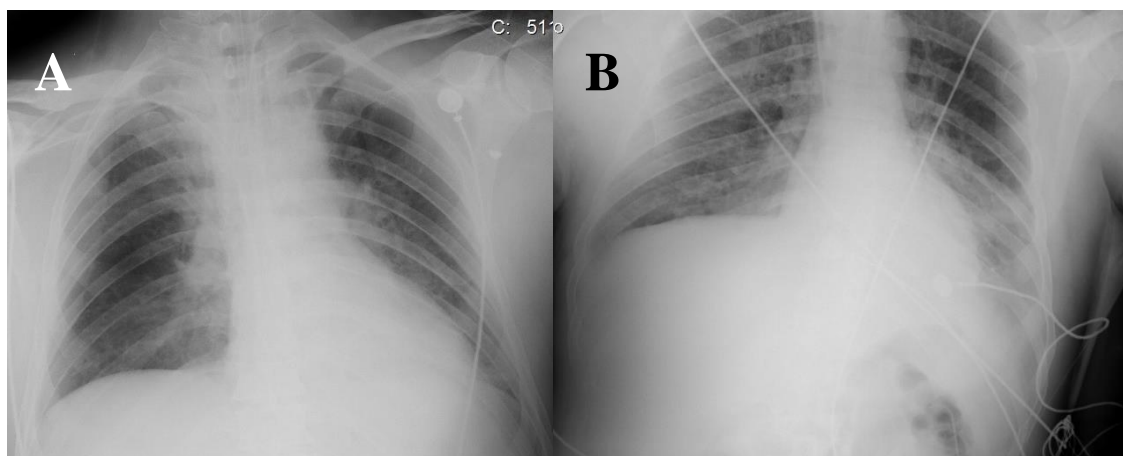


Figura 7 – Radiografia de tórax na admissão no SMI (A) e ao terceiro dia de internamento (B).

Durante a noite, verificou-se evolução com choque e hipoxemia refractários com saturações periféricas de O₂ de 83-85% sob os parâmetros ventilatórios supracitados e sem resposta inotrópica adequada a noradrenalina que atingiu uma dose de 350 mcg/min. Foram excluídas causas reversíveis para a deterioração hemodinâmica do doente por ultrassonografia, nomeadamente hipovolemia, pneumotórax, hemopericárdio e sobrecarga do ventrículo direito.

O doente acabou por falecer três dias após a admissão hospitalar, com episódio de bradicardia progressiva com paragem em diástole após período de fibrilação ventricular.

5. CONCLUSÕES

A ventilação mecânica de doentes com TCE grave pode ser bastante difícil, particularmente quando estes desenvolvem ARDS. Otimizar a oxigenação cerebral através do controlo da ventilação, da PIC e da PPC constitui a pedra basilar do tratamento dos doentes com TCE grave. Contudo, a utilização de frequências respiratórias e de volumes correntes elevados para controlo da PaCO_2 são fatores de risco independentes para o desenvolvimento de ARDS após TCE grave ²². Assim sendo, é muito importante minimizar o impacto da ventilação mecânica na fisiologia respiratória de modo a evitar complicações respiratórias tais como o ARDS.

Nos doentes com ARDS, as principais estratégias de ventilação mecânica consistem na utilização de volumes correntes baixos e níveis elevados de PEEP. Apesar da utilização de níveis elevados de PEEP diminuir significativamente a mortalidade em doentes com ARDS sem TCE quando comparados a níveis baixos de PEEP ³⁵, a PEEP é utilizada muito cautelosamente na ventilação de doentes com TCE grave e ARDS devido às preocupações de que a sua utilização em níveis elevados possa aumentar a PIC e reduzir a PPC.

Neste estudo de caso, a monitorização da PIC revelou uma variação entre 9 – 42 mmHg com PPC dependentes da utilização de suporte vasopressor com noradrenalina em doses crescentes até 350 mcg/min. A PEEP utilizada apresentou uma variação entre 8 e 14 cmH₂O.

Este caso apresentava vários fatores de risco para o desenvolvimento de ARDS como descrito na literatura, nomeadamente, ser do sexo masculino, a presença de alterações na tomografia computadorizada crânio-encefálica inicial, um GCS baixo (*score* de 3), o desenvolvimento de pneumonia concomitante e a existência de uma razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ diminuída.

Apesar do ARDS se desenvolver em aproximadamente 20-30% dos doentes com TCE, na casuística do SMI que me foi presente, existiu apenas um doente a cumprir os critérios de TCE grave, sem trauma torácico associado, sob ventilação com monitorização da PIC e com desenvolvimento de ARDS.

Da revisão da literatura efetuada, destaca-se que a PEEP pode ser estabelecida de forma segura para recrutamento alveolar se for garantida a euvolemia do doente de modo a minimizar os seus efeitos sobre o débito cardíaco e a PPC. Deve também ser aplicada com valores inferiores aos da PIC de forma a minimizar a interferência no retorno venoso.

Os efeitos da PEEP deverão ser cuidadosamente monitorizados de modo a evitar a hiperinsuflação alveolar, mas a garantir um recrutamento adequado dos alvéolos.

Concluindo, durante todo o internamento, os valores utilizados de PEEP foram inferiores aos valores medidos da PIC. Todavia, os valores utilizados foram inferiores aqueles reportados por outros autores na literatura.

6. AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, um enorme agradecimento ao Dr. Pais de Lacerda pela sua disponibilidade e atenção demonstrada ao longo da realização deste trabalho final de mestrado.

Ao Prof. Dr. Carlos França, Regente da Disciplina de Medicina Intensiva, e ao Serviço de Medicina Intensiva do HSM, por me facilitarem o acesso à casuística constante numa base de registo de dados com a informação de todos os TCE admitidos no serviço no ano de 2015.

À minha família e amigos, por todo o seu apoio durante estes 6 anos de curso, sem o qual não teria sido possível chegar onde estou hoje.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Hyder, A. A.; Wunderlich, C. A.; Puvanachandra, P.; Gururaj, G.; Kobusingye, O. C., The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *NeuroRehabilitation* **2007**, 22 (5), 341-53.
2. Peeters, W.; van den Brande, R.; Polinder, S.; Brazinova, A.; Steyerberg, E. W.; Lingsma, H. F.; Maas, A. I., Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir (Wien)* **2015**, 157 (10), 1683-96.
3. Santos, M. E.; De Sousa, L.; Castro-Caldas, A., [Epidemiology of craniocerebral trauma in Portugal]. *Acta Med Port* **2003**, 16 (2), 71-6.
4. Oliveira, E.; Lavrador, J. P.; Santos, M. M.; Lobo Antunes, J., [Traumatic brain injury: integrated approach]. *Acta Med Port* **2012**, 25 (3), 179-92.
5. Kalanuria, A. A.; Geocadin, R. G., Early prognostication in acute brain damage: where is the evidence? *Curr Opin Crit Care* **2013**, 19 (2), 113-22.
6. Zygun, D. A.; Kortbeek, J. B.; Fick, G. H.; Laupland, K. B.; Doig, C. J., Non-neurologic organ dysfunction in severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* **2005**, 33 (3), 654-60.
7. Bratton, S. L.; Davis, R. L., Acute lung injury in isolated traumatic brain injury. *Neurosurgery* **1997**, 40 (4), 707-12; discussion 712.
8. Lee, K.; Rincon, F., Pulmonary complications in patients with severe brain injury. *Crit Care Res Pract* **2012**, 2012, 207247.
9. Holland, M. C.; Mackersie, R. C.; Morabito, D.; Campbell, A. R.; Kivett, V. A.; Patel, R.; Erickson, V. R.; Pittet, J. F., The development of acute lung injury is associated with worse neurologic outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma* **2003**, 55 (1), 106-11.
10. Hendrickson, C. M.; Howard, B. M.; Kornblith, L. Z.; Conroy, A. S.; Nelson, M. F.; Zhuo, H.; Liu, K. D.; Manley, G. T.; Matthay, M. A.; Calfee, C. S.; Cohen, M. J., The acute respiratory distress syndrome following isolated severe traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg* **2016**, 80 (6), 989-97.
11. Contant, C. F.; Valadka, A. B.; Gopinath, S. P.; Hannay, H. J.; Robertson, C. S., Adult respiratory distress syndrome: a complication of induced hypertension after severe head injury. *J Neurosurg* **2001**, 95 (4), 560-8.

12. Lapinsky, S. E.; Posadas-Calleja, J. G.; McCullagh, I., Clinical review: Ventilatory strategies for obstetric, brain-injured and obese patients. *Crit Care* **2009**, *13* (2), 206.
13. Bulger, E. M.; Copass, M. K.; Sabath, D. R.; Maier, R. V.; Jurkovich, G. J., The use of neuromuscular blocking agents to facilitate prehospital intubation does not impair outcome after traumatic brain injury. *J Trauma* **2005**, *58* (4), 718-23; discussion 723-4.
14. Koutsoukou, A.; Katsiari, M.; Orfanos, S. E.; Kotanidou, A.; Daganou, M.; Kyriakopoulou, M.; Koulouris, N. G.; Rovina, N., Respiratory mechanics in brain injury: A review. *World J Crit Care Med* **2016**, *5* (1), 65-73.
15. Carney, N.; Totten, A. M.; O'Reilly, C.; Ullman, J. S.; Hawryluk, G. W.; Bell, M. J.; Bratton, S. L.; Chesnut, R.; Harris, O. A.; Kissoon, N.; Rubiano, A. M.; Shutter, L.; Tasker, R. C.; Vavilala, M. S.; Wilberger, J.; Wright, D. W.; Ghajar, J., Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery* **2016**.
16. Nemer, S. N.; Caldeira, J. B.; Santos, R. G.; Guimarães, B. L.; Garcia, J. M.; Prado, D.; Silva, R. T.; Azeredo, L. M.; Faria, E. R.; Souza, P. C., Effects of positive end-expiratory pressure on brain tissue oxygen pressure of severe traumatic brain injury patients with acute respiratory distress syndrome: A pilot study. *J Crit Care* **2015**, *30* (6), 1263-6.
17. Young, N.; Rhodes, J. K.; Mascia, L.; Andrews, P. J., Ventilatory strategies for patients with acute brain injury. *Curr Opin Crit Care* **2010**, *16* (1), 45-52.
18. Huynh, T.; Messer, M.; Sing, R. F.; Miles, W.; Jacobs, D. G.; Thomason, M. H., Positive end-expiratory pressure alters intracranial and cerebral perfusion pressure in severe traumatic brain injury. *J Trauma* **2002**, *53* (3), 488-92; discussion 492-3.
19. Stocchetti, N.; Maas, A. I.; Chieregato, A.; van der Plas, A. A., Hyperventilation in head injury: a review. *Chest* **2005**, *127* (5), 1812-27.
20. Bratton, S. L.; Chestnut, R. M.; Ghajar, J.; McConnell Hammond, F. F.; Harris, O. A.; Hartl, R.; Manley, G. T.; Nemecek, A.; Newell, D. W.; Rosenthal, G.; Schouten, J.; Shutter, L.; Timmons, S. D.; Ullman, J. S.; Videtta, W.; Wilberger, J. E.; Wright, D. W.; Foundation, B. T.; Surgeons, A. A. o. N.; Surgeons, C. o. N.; Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, A. A. N. S. C., Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. I. Blood pressure and oxygenation. *J Neurotrauma* **2007**, *24 Suppl 1*, S7-13.

21. Guidelines for the management of severe head injury. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. *J Neurotrauma* **1996**, *13* (11), 641-734.
22. Mascia, L.; Zavala, E.; Bosma, K.; Pasero, D.; Decaroli, D.; Andrews, P.; Isnardi, D.; Davi, A.; Arguis, M. J.; Berardino, M.; Ducati, A.; group, B. I., High tidal volume is associated with the development of acute lung injury after severe brain injury: an international observational study. *Crit Care Med* **2007**, *35* (8), 1815-20.
23. Nyquist, P.; Stevens, R. D.; Mirski, M. A., Neurologic injury and mechanical ventilation. *Neurocrit Care* **2008**, *9* (3), 400-8.
24. Mascia, L.; Grasso, S.; Fiore, T.; Bruno, F.; Berardino, M.; Ducati, A., Cerebro-pulmonary interactions during the application of low levels of positive end-expiratory pressure. *Intensive Care Med* **2005**, *31* (3), 373-9.
25. Salim, A.; Miller, K.; Dangleben, D.; Cipolle, M.; Pasquale, M., High-frequency percussive ventilation: an alternative mode of ventilation for head-injured patients with adult respiratory distress syndrome. *J Trauma* **2004**, *57* (3), 542-6.
26. Ranieri, V. M.; Rubenfeld, G. D.; Thompson, B. T.; Ferguson, N. D.; Caldwell, E.; Fan, E.; Camporota, L.; Slutsky, A. S.; Force, A. D. T., Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* **2012**, *307* (23), 2526-33.
27. Mascia, L., Acute lung injury in patients with severe brain injury: a double hit model. *Neurocrit Care* **2009**, *11* (3), 417-26.
28. Bronchard, R.; Albaladejo, P.; Brezac, G.; Geffroy, A.; Seince, P. F.; Morris, W.; Branger, C.; Marty, J., Early onset pneumonia: risk factors and consequences in head trauma patients. *Anesthesiology* **2004**, *100* (2), 234-9.
29. Hoesch, R. E.; Lin, E.; Young, M.; Gottesman, R. F.; Altaweel, L.; Nyquist, P. A.; Stevens, R. D., Acute lung injury in critical neurological illness. *Crit Care Med* **2012**, *40* (2), 587-93.
30. Davison, D. L.; Terek, M.; Chawla, L. S., Neurogenic pulmonary edema. *Crit Care* **2012**, *16* (2), 212.
31. Lucas, S. M.; Rothwell, N. J.; Gibson, R. M., The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br J Pharmacol* **2006**, *147 Suppl 1*, S232-40.
32. Ott, L.; McClain, C. J.; Gillespie, M.; Young, B., Cytokines and metabolic dysfunction after severe head injury. *J Neurotrauma* **1994**, *11* (5), 447-72.
33. Hutchinson, P. J.; O'Connell, M. T.; Rothwell, N. J.; Hopkins, S. J.; Nortje, J.; Carpenter, K. L.; Timofeev, I.; Al-Rawi, P. G.; Menon, D. K.; Pickard, J. D.,

Inflammation in human brain injury: intracerebral concentrations of IL-1alpha, IL-1beta, and their endogenous inhibitor IL-1ra. *J Neurotrauma* **2007**, 24 (10), 1545-57.

34. López-Aguilar, J.; Villagrà, A.; Bernabé, F.; Murias, G.; Piacentini, E.; Real, J.; Fernández-Segoviano, P.; Romero, P. V.; Hotchkiss, J. R.; Blanch, L., Massive brain injury enhances lung damage in an isolated lung model of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* **2005**, 33 (5), 1077-83.

35. Briel, M.; Meade, M.; Mercat, A.; Brower, R. G.; Talmor, D.; Walter, S. D.; Slutsky, A. S.; Pullenayegum, E.; Zhou, Q.; Cook, D.; Brochard, L.; Richard, J. C.; Lamontagne, F.; Bhatnagar, N.; Stewart, T. E.; Guyatt, G., Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* **2010**, 303 (9), 865-73.

36. Costa Leme, A.; Hajjar, L. A.; Volpe, M. S.; Fukushima, J. T.; De Santis Santiago, R. R.; Osawa, E. A.; Pinheiro de Almeida, J.; Gerent, A. M.; Franco, R. A.; Zanetti Feltrim, M. I.; Nozawa, E.; de Moraes Coimbra, V. R.; de Moraes Ianotti, R.; Hashizume, C. S.; Kalil Filho, R.; Auler, J. O.; Jatene, F. B.; Gomes Galas, F. R.; Amato, M. B., Effect of Intensive vs Moderate Alveolar Recruitment Strategies Added to Lung-Protective Ventilation on Postoperative Pulmonary Complications: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2017**, 317 (14), 1422-1432.

37. Luecke, T.; Pelosi, P., Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Crit Care* **2005**, 9 (6), 607-21.

38. Robotham, J. L.; Peters, J.; Takata, M., *Pulmonary and Critical Care Medicine*. St Louis Mosby-Year Book: 1993; Vol. 3.

39. Vargas, M.; Sutherasan, Y.; Gregoretti, C.; Pelosi, P., PEEP role in ICU and operating room: from pathophysiology to clinical practice. *ScientificWorldJournal* **2014**, 2014, 852356.

40. Jellinek, H.; Krenn, H.; Oczenski, W.; Veit, F.; Schwarz, S.; Fitzgerald, R. D., Influence of positive airway pressure on the pressure gradient for venous return in humans. *J Appl Physiol (1985)* **2000**, 88 (3), 926-32.

41. Hess, D. R.; MacIntyre, N. R.; Galvin, W. F.; Mishoe, S. C., *Respiratory Care: Principles and Practice*. Third edition. ed.; Jones & Bartlett Learning: Burlington, MA, 2016; p 1518.

42. Pinsky, M. R., Cardiovascular issues in respiratory care. *Chest* **2005**, 128 (5 Suppl 2), 592S-597S.

43. Klinger, J. R., Hemodynamics and positive end-expiratory pressure in critically ill patients. *Crit Care Clin* **1996**, *12* (4), 841-64.
44. Dorinsky, P. M.; Whitcomb, M. E., The effect of PEEP on cardiac output. *Chest* **1983**, *84* (2), 210-6.
45. Apuzzo, J. L.; Wiess, M. H.; Petersons, V.; Small, R. B.; Kurze, T.; Heiden, J. S., Effect of positive end expiratory pressure ventilation on intracranial pressure in man. *J Neurosurg* **1977**, *46* (2), 227-32.
46. Shapiro, H. M.; Marshall, L. F., Intracranial pressure responses to PEEP in head-injured patients. *J Trauma* **1978**, *18* (4), 254-6.
47. Cooper, K. R.; Boswell, P. A.; Choi, S. C., Safe use of PEEP in patients with severe head injury. *J Neurosurg* **1985**, *63* (4), 552-5.
48. McGuire, G.; Crossley, D.; Richards, J.; Wong, D., Effects of varying levels of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Crit Care Med* **1997**, *25* (6), 1059-62.
49. Videtta, W.; Villarejo, F.; Cohen, M.; Domeniconi, G.; Santa Cruz, R.; Pinillos, O.; Rios, F.; Maskin, B., Effects of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Acta Neurochir Suppl* **2002**, *81*, 93-7.
50. Caricato, A.; Conti, G.; Della Corte, F.; Mancino, A.; Santilli, F.; Sandroni, C.; Proietti, R.; Antonelli, M., Effects of PEEP on the intracranial system of patients with head injury and subarachnoid hemorrhage: the role of respiratory system compliance. *J Trauma* **2005**, *58* (3), 571-6.